

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktoren: Professor Dr. H. J. Dengler, Professor Dr. H. G. Lasch

**Beurteilung der rheumatischen Aktivität
erworbener Herzfehler durch quantitative
Plasmaproteinbestimmung**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Mattias Martin
aus Gießen

1971

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktoren: Professor Dr. H. J. Dengler, Professor Dr. H. G. Lasch

**Beurteilung der rheumatischen Aktivität
erworbener Herzfehler durch quantitative
Plasmaproteinbestimmung**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Mattias Martin
aus Gießen

1971

Dekan: Prof. Dr. H.G. Lasch
Referent: Prof. Dr. G.J. Bachmann
Korreferent: Prof. Dr. Mueller-Eckhardt.



Beurteilung der rheumatischen Aktivität

erworbener Herzfehler durch quantitative

Plasmaproteinbestimmung.

Beurteilung der rheumatischen Aktivität erworbener Herzfehler durch quantitative Plasmaproteinbestimmung.

A. Einleitung

B. Diagnostische Möglichkeiten bei rheumatischer Karditis.

1.) Diagnostische Probleme bei:

- a) Frühdiagnose
- b) Aktivitätsbeurteilung
- c) Kardiochirurgie

2.) Diagnostische Möglichkeiten

- a) Klinische Symptomatik
- b) Unspezifische Entzündungszeichen
- c) Hinweis auf spezifische Entzündung (AST)
- d) Nachweis von Antikörpern gegen myokardiale Antigene.

3.) Quantitative Plasmaproteinbestimmung als neue diagnostische Möglichkeit.

C. Eigene Untersuchung

Quantitative Plasmaproteinbestimmung bei erworbenen Herzfehlern

1. Material

2. Methode

- a) Die quantitativ bestimmten Proteine
- b) Prinzip der Bestimmung
- c) Ausführung der Bestimmung
- d) Auswertung.

3.) Ergebnisse:

a) Eigene Normalwerte

b) Befunde an Patienten

b₁) Quantitative Plasmaproteinbestimmung bei
Patienten mit histologisch gesicherter florider
rheumatischer Karditis.

b₂) Quantitatives Serumeiweißbild bei Patienten mit
rheumatischem Herzfehler (histologisch inaktiv
bzw. histologisch nicht untersucht).

b_{2a}) Klinische Befunde.

b_{2b}) Quantitatives Serumeiweißbild.

b₃) Befunde an Patienten mit einer Myokarditis.

b₄) Befunde an Patienten mit einem Atriumseptumdefekt.

b_{4a}) Histologie.

b_{4b}) Quantitatives Plasmaprotein.

D. Besprechung der Ergebnisse.

E. Zusammenfassung.

F. Literaturnachweis.

A. Einleitung.

Die häufigste Erkrankung des Herzens im Kindes- und Jugendalter ist die rheumatische Karditis. Nach einer Infektion mit beta-haemolysierenden Streptokokken der Gruppe A - wesentlich seltener der Gruppen C und G - kommt es nach etwa 1-3 Wochen in 3% der Infekte zu einem rheumatischem Fieber. Bis zum Alter von 14 Jahren sollen 1-2 von 1000 Kindern an einem rheumatischen Fieber erkrankt sein (HÖVELS 1968). Die Karditis bildet sich in der zweiten und dritten Krankheitswoche aus. Je jünger die Patienten sind, umso häufiger ist die Mitbeteiligung des Herzens. Bei Manifestation der Krankheit vor dem 14. Lebensjahr soll es in 80% der Fälle zu einer Karditis kommen. Sie ist entscheidend für das weitere Schicksal des Patienten: 10 Jahre nach Beginn der Erkrankung erliegen ihr 20%, 20 Jahre danach 30%. Spätfolgen sind erworbene Herzklappenfehler und die in der ersten Lebenshälfte auftretenden Myocardschäden. Klappenfehler bilden sich in 30-40% aus, wobei ganz überwiegend der Klappenapparat des linken Herzens gefährdet ist. Prädispositionsstellen sind vor allem die Mitralklappe (75%) und die Aortenklappe (30%). (GOLDING 1967, SCHÖLMERICH 1966).

B. Diagnostische Möglichkeiten bei rheumatischer Karditis.

1.) Diagnostisch ergeben sich beim rheumatischen Fieber folgende wichtige Aufgaben:

a) Die Frühdiagnose

Die Erkrankung läuft nur in 50-60% mit Gelenksymptomen ab. Überhaupt kann sich der Verlauf durch Symptomenarmut auszeichnen. Es deuten dann nur unspezifische Erscheinungen wie ziehende Muskelschmerzen, Herzstechen, Dyspnoe, Müdigkeit u.a. auf die Erkrankung hin. (VORLAENDER 1960/62). Aber gerade beim rheumatischen Fieber ist es besonders wichtig, die richtige Diagnose frühzeitig zu stellen. Beginnt die Therapie rechtzeitig, gelingt es oft, das Entstehen von Klappenfehlern und eine irreversible Myocardschädigung zu verhindern.

b) Die Aktivitätsbeurteilung der chronischen rheumatischen Karditis.

Nach Abheilen des rheumatischen Fiebers kann jede erneute Streptokokkeninfektion zu einem rheumatischen Recidiv führen. Es kommt zu einer erneuten Endomyokarditis mit zum Teil jahrelangem chronischen Verlauf, der sehr oft unbemerkt

erfolgt. Selbst die Intervallstadien sind nie völlig entzündungsfrei. Hier ist eine ganz genaue Beurteilung der Aktivität wichtig, denn diese Patienten müssen einer antirheumatischen Therapie bzw. einer metaphylaktischen mit Penicillin zugeführt werden.

c) Die Untersuchung vor kardiochirurgischen Eingriffen:

Vor jedem chirurgischen Eingriff am Herzen muß eine entzündliche Aktivität möglichst weitgehend ausgeschlossen werden. Nach jedem chirurgischen Eingriff kommt es in 5-7% zu einem echten rheumatischen Recidiv (Lit: VORLAENDER 1962), das nur schwierig von einem Postkardiotomiesyndrom abgegrenzt werden kann. Recidiv nach Kommisurotomie aber kann erneute Restenosierung der operierten Klappe bedeuten.

2.) Im einzelnen muß sich die Diagnostik der rheumatischen Karditis auf folgende 4 Punkte stützen:

- a) Beachtung der allgemeinen klinischen Symptomatik.
- b) Nachweis eines entzündlichen Prozesses.
- c) Nachweis von Reaktionen des Organismus auf eine Infektion mit Streptokokken.
- d) Nachweis von Antikörpern gegen myokardiale Antigene.

a.) Das akute rheumatische Fieber ist durch folgende Symptomatologie gekennzeichnet:

Hohes Fieber, das allerdings nur kurzfristig vorhanden sein kann, allgemeines Krankheitsgefühl, Erkrankung der Gelenke - oft sprunghaft von einem zum anderen Gelenk wechselnd - sodann beschleunigte BSG, Leukozytose und Anaemie. Als Zeichen der Mitbeteiligung des Herzens finden sich Tachykardie, Arrhythmie, Formveränderungen des Herzens, die röntgenologisch meist erst im Verlauf zu beurteilen sind, sowie Veränderungen im EKG. Typisch ist hier eine PQ-Verlängerung. Herzgeräusche sind dann diagnostisch verwertbar, wenn sie präsysstolisch apikal und diastolisch aortal und apikal und relativ laut auftreten. Doch muß darauf hingewiesen werden, daß die rheumatische Karditis oft sehr symptomarm verläuft. Zusätzlich diagnostische Möglichkeiten müssen deshalb herangezogen werden, auch um die Differentialdiagnose gegenüber einer atypisch beginnenden rheumatischen Arthritis oder zu anderen Endokarditiden (Endokarditis lenta, Libman-Sachs-Endokarditis, septische Endokarditis u.a.) zu stellen. (VORLAENDER 1960).

b.) Grundsätzlich ist jede Entzündung, ganz unabhängig von ihrer Ätiologie, durch eine Reihe von Laborbefunden gekennzeichnet. Dazu gehören eine beschleunigte Blutsenkungsgeschwindigkeit,

Veränderungen der Serumelektrophorese und der Nachweis von CRP. VORLAENDER et al. (1962), KIENHOLZ und KOCH (1967) haben eine Reihe von Befunden zusammengestellt, die für die rheumatische Entzündung des Endomyokards typisch sind. Selbstverständlich sind diese Befunde nicht spezifisch für eine rheumatische Entzündung:

Im akuten Stadium ist die BSG in 78% auf über 70 mm in der ersten Stunde beschleunigt (Lit: VORLAENDER 1962). Im chronischen Stadium kann schon eine Beschleunigung auf über 10 mm in der ersten Stunde Verdacht auf Entzündung wecken. Einschränkung muß allerdings die Tatsache gewertet werden, daß oft das bei Operationen gewonnene Vorhofmyokard Zeichen einer floriden Entzündung aufweist. Empfindlicher als die BSG reagiert der Serumfibrinogengehalt, der bei rheumatischer Karditis deutlich erhöht gefunden wird (VORLAENDER 1962). Als typische Veränderungen in der Serumelektrophorese fand VORLAENDER eine Erhöhung der Alpha-2-Globulinfraktion über 0,6 g% und eine Erhöhung der Gamma-Globulin-Fraktion über 1,6 g%. Gravierender ist die Reaktion der Alpha-2-Globuline. Bei längerer Erkrankung kann ein Absinken der Alpha-2-Globuline und ein weiteres Ansteigen der Gamma-Globuline erfolgen.

Eine sehr empfindliche Methode zum Nachweis einer Entzündung ist die Bestimmung des C-reaktiven Proteins, einem serologisch nicht spezifischen Eiweißkörper ohne Antikörpercharakter. CRP wird mit einem sehr einfachen Praezipitationsverfahren bestimmt, ist aber ein sehr subtiler Indikator für eine Entzündung ohne für rheumatische Prozesse spezifisch zu sein. Er ist nachweisbar auch bei nekrotisierenden Prozessen z.B. Herzinfarkt oder bei zerfallenden Tumoren. Der sogenannte Rheumafaktor ist nach den Untersuchungen von VORLAENDER 1962 nicht positiv bei rheumatischem Fieber sondern nur bei der rheumatischen Arthritis.

c.) Als weiteres Kriterium zur Aktivitätsdiagnostik dient der Nachweis von Reaktionen auf eine Streptokokkeninfektion. Streptokokken produzieren die als Antigene wirksamen Substanzen Streptolysin, Streptokinase und Hyaluronidase. Nachweisbar sind entsprechende Antikörper. In den klinischen Gebrauch hat besonders die AST-Reaktion Eingang gefunden. Ein gewisser Antistreptolysintiter ist bei fast allen Menschen nachweisbar, da Streptokokkeninfektionen ein häufiges Ereignis sind. Außerdem ist der AST abhängig von geographischen und sozialen Faktoren sowie vom Alter. Für Deutschland gilt ein Titer von 150 ASE als mittlere Norm, Titer über 250 iE sind pathologisch. Bei rheumatischem Fieber erfolgt in 80-85% ein um

2 Wochen verzögerter Titeranstieg. Er bleibt dann über 8-10 Wochen konstant. Ähnlich ist es bei rheumatischem "recidiv und der rheumatischen Karditis. Unspezifische Reaktionen kommen sehr selten vor (0,25%). Ein Titeranstieg auf 250 ASE gilt als Hinweis auf Streptokokken - allergische Reaktionen des Organismus (Lit: VORLAENDER 1962).

- 2d) Als letztes lassen sich besonders immunologische Reaktionen diagnostisch nutzen. BROCKMANN und Mitarbeiter (1937) stellten als erste bei Kindern mit akutem rheumatischem Fieber mit der Methode der Komplementfixation myokardiale Antikörper fest. (CAVELTI 1945) beschrieb Antikörper, die er mit einer Kollodiumpartikelreaktion unter Verwendung löslicher Myokardantigene bei 75% seiner Patienten mit akutem rheumatischem Fieber fand. KAPLAN und Mitarbeiter (1962, 1963, 1964, 1965) identifizierten ein mit Streptokokken kreuzreagierendes Antigen mit Proteincharakter. Damit war die Antigengemeinsamkeit zwischen Bestandteilen von Herzgewebe und Streptokokken nachgewiesen, das die Deutung der rheumatischen Karditis als Immunphänomen stützt. Der Antikörpernachweis bei Herzkranken als Ausdruck der immunologischen Reaktion gelingt nach mehreren Methoden, so z.B. mit

einer modifizierten Kollodiumpartikelreaktion (THOMASI, KRAMER 1962), der Geldiffusion (GERI 1960, VORLAENDER 1961), dem Antiglobinkonsumptionstest (BOLZER und STEFFEN 1956) und der Methode der indirekten Immunfluoreszens (KAPLAN und Mitarbeiter 1959, BACHMANN und RAPP 1967).

3. Quantitative Plasmaproteinbestimmung als neue diagnostische Möglichkeit:

Trotz der genannten diagnostischen Parameter bleibt im Einzelfall die Diagnose der rheumatischen Karditis und ihre Aktivitätsdiagnostik schwierig. BSG, CRP und elektrophoretisch erfaßbare Veränderungen des Serumproteingehaltes sind zwar Indikatoren dafür, daß eine Entzündung vorliegt, sind jedoch unspezifische Reaktionen. Auch ein erhöhter Streptolysintiter zeigt nur an, daß eine Infektion mit Streptokokken stattgefunden hat; für eine rheumatische Endomyokarditis ist die AST-Reaktion ebenfalls nicht spezifisch. Wir suchen deshalb nach neuen Möglichkeiten, die Diagnose zu sichern.

Bei entzündlichen Prozessen fanden verschiedene Autoren eine charakteristische Veränderung von Serumproteinen. So wurde eine charakteristische Vermehrung des Alpha-1-Glykoproteins (AUGNER 1964, CLEVE und BEHREND 1966, MÜLLER und MÜLLER von VOIGT 1968) des Alpha-1-Antitrypsin (SCHUMACHER und SCHLUMBERGER 1963), AUGNER 1964, CLEVE, BEHREND 1966) und des Haptoglobins (KRAUSS und Mitarbeiter 1966,

MÜLLER und MÜLLER von VOIGT 1967, ALY und BRAUN 1968) bei Entzündungen verschiedener Art mitgeteilt. Allerdings lassen sich bei Haptoglobin nur intraindividuelle Aussagen für einzelne Patienten machen, da sich wegen der genetisch bedingten verschiedenen Haptoglobintypen mit typenspezifischem Antigenmuster die Werte für verschiedene Patienten nicht vergleichen lassen, wenn die Patienten nicht den gleichen Haptoglobintyp haben.

Auch bei Erkrankungen des Herzens wurden Untersuchungen der quantitativen Serumeiweißzusammensetzung vorgenommen. MÜLLER und MÜLLER von VOIGT (1968) fanden beim Herzinfarkt eine Erhöhung von ALPHA-1-Glykoprotein, Alpha-1-Antitrypsin, Haemopexin und Immunglobulin A. Bei Kranken mit einer Herzinsuffizienz wurde eine Vermehrung von Alpha-1-Glykoprotein, von Immunglobulin A und auch - ohne Berücksichtigung des genetischen Typs - eine Haptoglobinvermehrung gefunden. WUHRMANN und MÄRKI (1963) beschrieben bei rheumatischen Karditiden eine typische "kardiogene entzündliche Dysproteinaemie", die gekennzeichnet ist durch starke Vermehrung der Alpha-2-Globulinfraktion und eine kurze initiale, später progrediente Gamma-Globulinvermehrung. BACHMANN und RAPP (1967, 1968, 1968) untersuchten das Verhalten der Plasmaproteine im Infarktablauf, beim Postkardiotomiesyndrom und beim Myokardinfarktspätsyndrom. Beim Infarktablauf - über 20 Tage beob-

achtet - wurde eine Zunahme von Alpha-1-Glykoprotein, Alpha-1-Antitrypsin und von Haptoglobin gefunden. Praealbumin, Transferrin und Alpha-1-Lipoprotein zeigten verminderte Konzentrationen. Die Konzentration von Immunglobulin G war zunächst vermindert, im weiteren Krankheitsverlauf vermehrt. Bei den beiden Syndromen wird, ähnlich wie bei der rekurrierenden rheumatischen ^Arditis, eine zugrundeliegende immunologische Reaktion diskutiert. Beim Postkardiotomiesyndrom fanden sie eine Vermehrung der Konzentration von Alpha-1-Glykoprotein, Immunglobulin M, Coeruloplasmin, Beta-1-a/c-Globulin und Immunglobulin G, eine Verminderung der Konzentration von Praealbumin, Albumin, Immunglobulin A und Haptoglobin. Beim Myokardinfarktspätsyndrom ergab sich eine Erhöhung der Konzentrationen von Coeruloplasmin, Antitrypsin, Beta-Lipoprotein, Alpha-1-Glykoprotein und Immunglobulin G; eine Verminderung der Konzentrationen von Albumin, Alpha-1-Lipoprotein, Praealbumin, Transferrin und Immunglobulin A. VORLAENDER (1962) beschreibt bei chronisch rheumatischen Prozessen am Endomyokard eine Vermehrung von Gamma-Globulin, speziell der immunelektrophoretisch semiquantitativ bestimmten Immunglobulinfraktionen A und M. Bereits VORLAENDER (1960, 1961, 1962) vermutete in diesen Arbeiten, daß durch immunologische Methoden zusätzliche Parameter zur Aktivitätsdiagnostik gewonnen

werden könnten. In den letzten Jahren haben sich immunologische Methoden zur quantitativen Serumproteinbestimmung durchgesetzt.

Unter anderen Autoren haben z.B. GLEICHMANN und DEICHER (1967, 1968) quantitative Immunglobulinbestimmungen im Serum bei entzündlichen Leberkrankheiten durchgeführt.

Sie beschrieben bei der akuten Hepatitis eine etwa 3-4 Wochen anhaltende Erhöhung von IgM, bei persistierenden Hepatitiden konnte eine IgM-Vermehrung über Monate festgestellt werden. Bei alkoholischen Lebercirrhosen wurde neben einer IgM-Vermehrung eine besonders starke Zunahme des IgA beschrieben.

MÜLLER und MÜLLER von VOIGT (1967) untersuchten 16 verschiedene Serumproteine u.a. bei akuter und bei chronisch recidivierender Hepatitis, bei Lebercirrhose, bei Cholecystopathie (Cholecystitis und Cholelithiasis) und auch beim Diabetes mellitus. Zusammenfassend ergibt sich bei diesen Untersuchungen folgendes Bild:

Bei akuter Hepatitis eine signifikante Vermehrung von IgA und IgM., beim Übergang in eine chronische Hepatitis sinken die Werte von IgM, während die IgA-Vermehrung noch stärker wird.

Die Cholecystopathie ist gekennzeichnet durch eine Erniedrigung von Albumin, Alpha-1-Lipoprotein, Gc-Globulin, Haemopexin und eine Erhöhung von Alpha-1-Antitrypsin und Haptoglobin. Beim Diabetes

mellitus fällt eine Erniedrigung des Praealbumins und eine Erhöhung von Alpha-2-Makroglobulin, Haptoglobin, Beta-Lipoprotein und Beta-2-Glykoprotein auf.

Hinsichtlich der Verschiebung des quantitativen Plasmaproteins bei Erkrankungen des Herzens liegen Untersuchungen von verschiedenen Autoren vor (WUHRMANN und MÄRKI 1963, MÜLLER und MÜLLER von VOIGT 1968, BACHMANN und RAPP 1967, 1968). Dabei ergeben sich signifikante Vermehrungen bzw. Verminderungen von Serumproteinen bei entzündlichen Erkrankungen des Herzens und bei Erkrankungen mit myokardialen Zellgewebsnekrosen. Untersuchungen über das Verhalten der Serumproteine bei rheumatischer Herzkrankheit fehlen bisher. Die Diagnostik beruht hier weitgehend auf unspezifischen Entzündungszeichen (BSG, Elektrophorese, AST, CRP, Leukocyten).

Aussagen über die entzündliche Aktivität einer rheumatischen Endomyokarditis müssen weitgehend auf Grund unspezifischer Entzündungszeichen gemacht werden.

Die eigene Untersuchung soll ermitteln, ob anhand des immunologisch bestimmten quantitativen Serumproteins Aussagen über die entzündliche Aktivität gemacht werden können. Am zuverlässigsten bei der Aktivitätsbeurteilung sind die pathologisch-anatomischen Veränderungen am Vorhofmyokard. Mittels der Histologie sind, soweit als möglich, die

ermittelten Ergebnisse abgestützt.

C. Eigene Untersuchung:

Quantitatives Serumeiweißbild bei erworbenen Herzfehlern.

1. Material:

Es wurden untersucht:

- a) Sera von 100 gesunden Spendern im Alter von 15 bis 65 Jahren.

Um tageszeitliche Schwankungen des Plasmaeiweißgehaltes vernachlässigen zu können, wurden die Stichproben jeweils zur gleichen Tageszeit (vormittags) entnommen. Aus je 5 Jahre umfassenden Altersgruppen wurden jeweils 10 Sera untersucht.

- b) Sera von 94 Kranken (42 Frauen, 52 Männer) im Alter von 28 bis 58 Jahren mit einem durch Herzkatheterisierung gesichertem rheumatischen Herzfehler ohne manifeste Herzinsuffizienz.

- c) Sera von 15 Kranken mit entzündlicher Herzkrankheit nicht rheumatischer Genese..

- d) Sera von 6 Kranken mit einem Atriumseptumdefekt.

2. Methode:

- 2a) Die quantitative Bestimmung der Plasmaproteine wurde mit der linearen Geldiffusion nach QUDIN (1949) in dem von BECKER und

und Mitarbeitern (1968) und von RAPP und Mitarbeitern (1969) angegebenen Verfahren durchgeführt. Im einzelnen wurden die Proteine Praealbumin, Albumin, Alpha-1-Lipoprotein, saures Alpha-1-Glykoprotein, Alpha-1-Antitrypsin, Alpha-2-Makroglobulin, Coeruloplasmin, Haptoglobin, Beta-Lipoprotein, Beta-1 a/c-Globulin, Transferrin und die Immunglobuline A, M und C bestimmt.

2b) Prinzip der Bestimmung nach OUDIN:

Die quantitative Bestimmung von Plasmaproteinen nach OUDIN ist eine immunologische Methode. Man verwendet zur quantitativen Bestimmung spezifische Antiseren, die mit den Proteinen stöchiometrisch reagieren; das Praezipitat, das sich bei der Reaktion bildet, kann gemessen werden, seine Länge ist proportional der Antigen-Konzentration. Die Immunreaktion wird in einem Gel durchgeführt, in dem das Antiserum in gleichmäßiger Verteilung vorliegt. Das Protein gelangt durch Diffusion in das Gel, die Länge des dabei entstehenden Praezipitats ist konzentrationsabhängig sowie abhängig von der Diffusionszeit.

2c) Ausführung der Bestimmung:

In einem Reagenzröhrchen von 6 cm Länge und einem Innendurchmesser von 2-3 mm wird eine Mischung von 0,6% Agarosegel (pH 7,5 Phosphat-Kochsalz-Puffer) versetzt mit Thiocid (= p - (Äthyl-mercuri-mercapto-

benzol-sufonsaures Natrium) mit monospezifischem Antiserum vom Kaninchen (Behringwerke Marburg) gegeben. Die monospezifischen Immunsere werden vor der Mischung mit dem Gel mit physiologischem Puffer verdünnt, sodaß bei 25 stündiger Diffusionszeit bei 37° ein gut ausgeprägter Praecipitationszylinder zustande kommt.

Die verwendeten Verdünnungen zeigt die Tabelle 1:

Protein	Verdünnung des Antiserums i Gel	Verdünnung des Standardserums
Präalbumin	1:10	1:1 1:2 1:4
Albumin	1:10	1:1 1:2 1:4
saures Alpha-1- Glykoprotein	1:10	1:1 1:2 1:4
Alpha-1-Lipoprotein	1:5	1:1 1:2 1:4
Alpha-1-Antitrypsin	1:7	1:1 1:2 1:4
Ceruloplasmin	1:5	1:1 1:2 1:4
Haptoglobin	1:5	1:1 1:2 1:4
Alpha-2-Makroglobulin	1:15	1:1 1:2 1:4
Beta-Lipo-Protein	1:20	1:1 1:2 1:4
Transferrin	1:15	1:1 1:2 1:4
Beta-1 a/c-Globulin	1:20	1:1 1:2 1:4
Immunglobulin A	1:5	1:1 1:2 1:4
Immunglobulin M	1:5	1:1 1:2 1:4
Immunglobulin G	1:10	1:1 1:2 1:4

Die Mischung wird bei 45° in die Röhrchen unter Vermeidung von Blasenbildung mit einer Injektionsspritze eingefüllt, nach Verfestigung des Gels sind die Röhrchen gebrauchsfertig. Die feste Gelphase wird mit dem zu bestimmenden Patientenserum überschichtet. Da nur die Konzentration, nicht die Menge des Serums entscheidend ist für die Diffusion, ist eine genaue Abmessung der Analysenlösung (Serum) nicht notwendig, das Serum wird nicht verdünnt. Die Röhrchen werden - bei senkrechter Aufbewahrung - 25 Stunden lang bei 37° inkubiert. Während dieser Zeit bilden sich Praezipitationszylinder, deren Länge abhängig ist von der Konzentration des Antigens, d.h. von der Konzentration des jeweils für das Antiserum spezifischen Plasmaproteins.



Abb. 1: Schematische Darstellung der Immundiffusion nach OUDIN

Röhrchen 1: gebrauchsfertiges Röhrchen mit fester Gelphase
und Antiserum

Röhrchen 2: mit Patientenserum überschichtet

Röhrchen 3: AG - AK Praezipitat nach 25 stündiger
Inkubation bei 37°.

2d) Auswertung:

In die ersten 3 Röhrchen einer Meßreihe wird als Standardserum das Standard-Humanserum RDT 02 der Behringwerke Marburg unverdünnt (1:1) und in der Verdünnung 1:2 und 1:4 (Verdünnung mit physiologischem Puffer) gegeben. Die Eichkurve wird auf semilogarithmischem Papier mit den durch das Standardserum gewonnenen Werten konstruiert. Es besteht eine Proportionalität zwischen der Wanderungsgeschwindigkeit des Antigens in der Gelphase und dem Logarithmus seiner Konzentration.

Es wurde also die Länge des Präzipitationszylinders dividiert durch $\sqrt{\text{Zeit}}$ (bei 25 Stunden : 5) und der so erhaltene Wert auf der Abszisse des semilogarithmischen Papiers aufgetragen, auf der Ordinate die bekannten Werte des Standardserums.

(Beispiel s. Abb. 2)

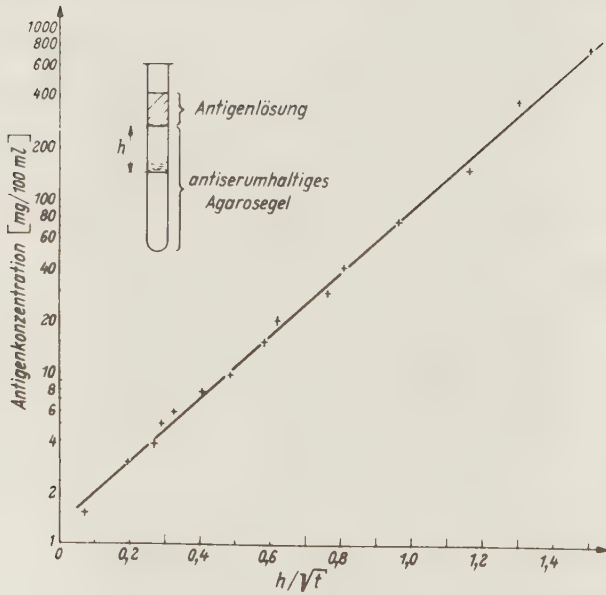


Abb: 2 Bezugskurve für die Bestimmung von Albumin durch die einfache lineare Immundiffusion nach OUDIN.
Versuchsbedingungen: Verdünnung von Antigenalbumin-serum in Gel 1:20, Diffusionszeit 25 Stunden bei 37°
(Nach BECKER und Mitarbeiter 1968).

Die durch die drei Standardwerte gewonnene Gerade diente zur Bestimmung der Serumwerte. Für die Proteine Alpha-1-Lipoprotein und Beta-Lipoprotein war kein Standardserum vorhanden, sie wurden deshalb bestimmt in Prozentabweichung eines selbstgewonnenen Normalserums, das als Mischserum gesunder Spender hergestellt war; die Spender hatten normale Werte der übrigen Proteine. Haptoglobin wurde ohne Berücksichtigung der drei genetischen Typen bestimmt, die mit unterschiedlicher Häufigkeit (Typ 1 - 1:15%, Typ 2 - 1:47,4%, Typ 2 - 2:37,6%) vorkommen (PROKOP und BUNDSCHUH 1963).

3. Ergebnisse:

a) Normalwerte:

100 Serumproben Gesunder wurden mit der einfachen linearen Gel-diffusion bestimmt, jede vierte Serumprobe gleichzeitig zur Kontrolle mit der Methode der einfachen radialen Jmmundiffusion nach MANZINI CARBONARA und HEREMANS (1965) mit Partigen-R-Immunodiffusionsplatten (Behringwerke Marburg).

Protein	$\bar{x}$ (n=100) mg %	$\pm s$
Præalbumin	31 (25)	7 (6)
Albumin	3850 (4400)	558 (560)
α_1 -Glykoprotein	92 (90)	18 (24)
α_1 -Lipoprotein	107%	25
Antitrypsin	290 (290)	39 (45)
Coeruloplasmin	42 (30)	18 (5)
Haptoglobin	199	129
α_2 -Makroglobulin	231 $\begin{smallmatrix} \delta 240 \\ \rho 290 \end{smallmatrix}$	65 $\begin{smallmatrix} 60 \\ 74 \end{smallmatrix}$
β -Lipoprotein	104%	26
Transferrin	234 (295)	38 (55)
β_1 a/c-Globulin	60 (110)	17 (20)
Immunglobulin A	247 (210)	103 (82)
Immunglobulin M	166 $\begin{smallmatrix} \delta 125 \\ \rho 100 \end{smallmatrix}$	78 $\begin{smallmatrix} 53 \\ 62 \end{smallmatrix}$
Immunglobulin G	1302 (1250)	262 (280)

Tabelle 2: Selbstgewonnene Mittelwerte und Standardabweichungen von 14 Plasmaproteinen an 100 gesunden Spendern
() = Werte Partigen R Methode
(BECKER und Mitarbeiter 1968).

Tabelle 2 zeigt Mittelwerte und Standardabweichungen von 14 Proteinen im Serum erwachsener Gesunder (41 Frauen, 59 Männer im Alter von 15-65 Jahren), aus jeder 5 Jahre umfassenden Altersgruppe wurden 10 Proben untersucht. (-) = Werte ermittelt durch Partigen R-Methode nach BECKER und Mitarbeiter 1968. Die 25 Kontrollen, die mit der Partigen-R-Methode untersucht wurden, lagen innerhalb der Differenzen, die sich aus Tab. 2 hinsichtlich der Normalwerte beider Methoden ergeben. Die Mittelwerte der Tab. 2 und die Standardabweichungen ($\bar{X}$ und $\pm$) wurden unter Vernachlässigung von Alter und Geschlecht berechnet. Bei den in () = Werten nach BECKER und Mitarbeiter 1968 ist zu berücksichtigen, daß von diesen Autoren je 5% der Werte außerhalb der unteren und oberen Normenbereichsgrenze unberücksichtigt blieb; bei den eigenen Werten wurde von dieser statistischen Möglichkeit kein Gebrauch gemacht.

Mit Ausnahme des Beta-1-a/c-Globulins liegen die mit der eindimensionalen Geldiffusion nach OUDIN bestimmten Proteinkonzentration in dem Bereich der Werte, die mit der radialen Immundiffusion nach MANCINI bestimmt wurden. Die Erklärung für die Differenz im Mittelwert von Beta-1-a/c-Globulin liegt möglicherweise im etwas unterschiedlichen Alter der beiden Spendergruppen.

b) Befunde an Patienten:

b1) Befunde an Patienten mit histologisch gesicherter
florider rheumatischer Karditis:

b1a) Histologie:

Bei 38 von 94 untersuchten Patienten wurde eine operative Korrektur des Vitiums vorgenommen. Dabei konnte Myokard des linken Vorhofohres entnommen werden, das histologisch hinsichtlich der Aktivität der rheumatischen Grundkrankheit untersucht wurde.

Nur bei 3 Patienten zeigten sich eindeutige klinische und labortechnische Anzeichen einer Aktivität des rheumatischen Leidens, umso größere Bedeutung gewann daher der histologische Befund aus Myokard des Vorhofohres.

(Histologische Untersuchungen erfolgten durch Herrn Dr. Fritsch, Medizinische Universitäts-Klinik, Heidelberg).



Abb.3: Myokard des linken Vorhofes. Infiltrate von Lymphozyten und Histiozyten im Epikard sowie herdförmig im Myokard. Färbung nach MASSON-GOLDNER.
Vergrößerung 1500 fach.

Das Serum wurde bei diesen Patienten einen Tag vor der Operation gewonnen, um Beeinflussungen des Serumproteingehaltes durch den Eingriff selber oder durch Komplikationen, wie zum Beispiel durch Auftreten eines Postkardiotomiesyndromes, ausschließen zu können. Aus Vergleichsgründen wurden außerdem entsprechende Myokardanteile von 6 Patienten, bei denen ein Atriumseptumdefekt korrigiert wurde, entnommen. Die Herzohranteile wurden direkt nach der Operation in 10% Formalin fixiert, anschließend wurde in Paraffin eingebettet und Stufenschnitte angefertigt. Die Färbung erfolgte mit Haematoxylin-Eosin und der Trichromfärbung nach MASSON-GOLDNER. Da nach Untersuchungen von DIENEROWITZ (1956) Aussagen über das Bestehen einer rheumatischen Aktivität nur auf Grund von Befunden möglich sind, die am linken Vorhofohr gewonnen wurden, wurde Myokard von dieser Stelle untersucht.

Nach CHIARI sind folgende Veränderungen am Vorhofohr bei der rheumatischen Kardiitis typisch für eine abgelaufene Entzündung. Am Epikard findet sich oft eine lymphozytäre Infiltration, am Myokard sind die Muskelzellen fast stets hypertrophiert, häufig sieht man eine basophile Auflockerung des Bindegewebes, vor allem des Endokards, dabei ist das Endokard ausgesprochen verdickt, es findet sich häufig

eine Fibrose. An unspezifischen entzündlichen Veränderungen finden sich kleinere und größere, regellos angeordnete, überwiegend lymphozytäre Infiltrate, denen nur wenige neutrophile Granulozyten und Histiozyten beigemischt sind. Wesentlich häufiger sind spezifisch rheumatische Veränderungen, die Aschoff-Geipelschen Granulome. Diese Granulome bestehen aus Anitschkow-Zellen und Fibrinoid. Die Anitschkow-Zellen sind eine spezielle Form von Myokardhistiozyten, epitheloide Zellen mit raupenförmigem Nukleolus, die palisadenförmig um die fibrinoiden Verquellungen der Granulome aufgereiht sind (ZOLLINGER). Hauptsitz dieser Granulome ist das endokardiale Myokard und das Septum und nicht das interstitielle Gewebe der Vorhofmuskulatur. Bei der Zusammenstellung der Ergebnisse verschiedener Autoren ergab sich, dass die Granulome in 40% der untersuchten Fälle gefunden wurden (H. CHIARI 1955). Die Granulome werden häufiger gefunden bei Patienten jüngeren Alters.

Als Zeichen einer rheumatischen Aktivität werden also folgende Parameter gewertet:

- 1) subepicardiale, myocardiale und subendocardiale
Infiltrate von Lymphozyten, Granulozyten und Histio-
zyten.
- 2) Aschoff-Geipelsche Knötchen.

Bei der Untersuchung von 39 Herzohren von Patienten, die wegen eines rheumatischen Herzklappenfehlers zur Operation kamen, konnte bei 9 Patienten auf Grund des histologischen Befundes ein aktiver rheumatischer Prozess diagnostiziert werden.

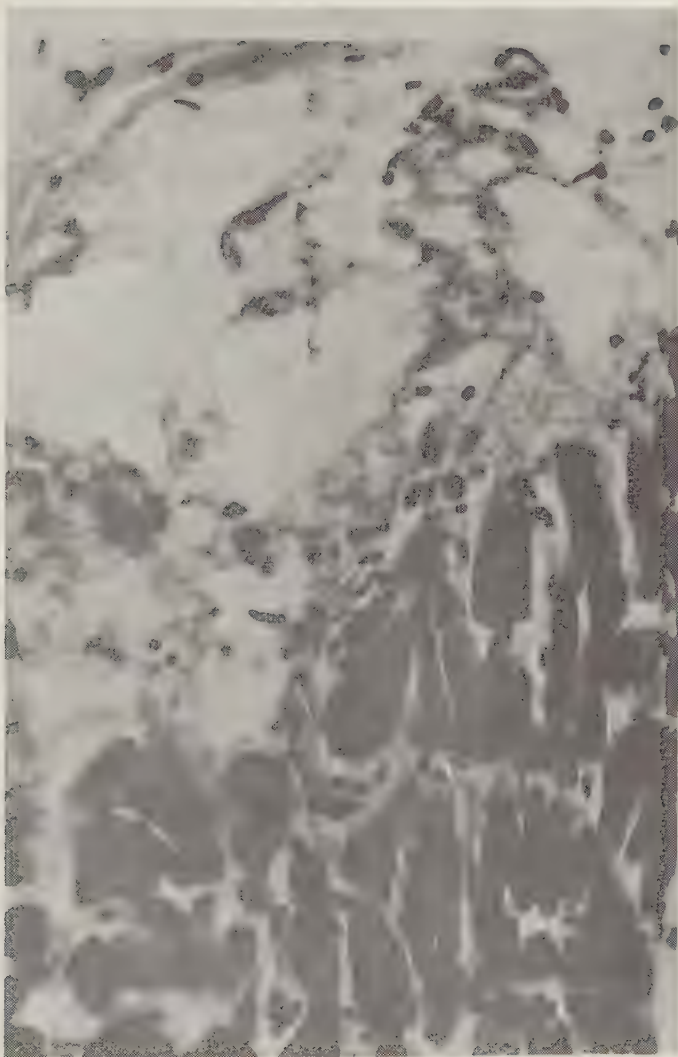


Abb. 4: Myokard des linken Vorhofes. Perivasale und interstitielle herdförmige Infiltration des epicardialen Myokards mit Lymphozyten und Histiocyten.
Färbung nach MASSON-GOLDNER
Vergrößerung 1500 fach.

b1 b) Klinische Befunde:

Alle Patienten waren vor dem kardiochirurgischen Eingriff einer gründlichen Untersuchung hinsichtlich der Aktivität des Prozesses unterzogen worden. Bei allen war vor dem Eingriff bestimmt worden:

1. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG)
2. Serumelektrophorese
3. Antistreptolysintiter (AST)
4. C-reaktives Protein (CRP).

Im einzelnen war in 3 Fällen mit 320 IE der Antistreptolysintiter erhöht, zweimal wurde C-reaktives Protein nachgewiesen, die höchste beobachtete Blutsenkungsgeschwindigkeit bei einem dieser Patienten betrug 18/42 mm. Dreimal war eine Alpha-2-Globulinvermehrung in der Elektrophorese erfaßt worden. Die Untersuchung der Enzyme GOT, GPT und CPK sowie die Bestimmung der LDH-Isoenzyme haben keine verwertbaren Befunde ergeben.

b1 c) Quantitatives Plasmaprotein:

Mit der beschriebenen Methode der eindimensionalen Immundiffusion wurden bei den Sera von 9 Patienten mit histologisch gesicherter Aktivität 14 Serumproteine untersucht. Die gefundenen Werte sind in

der Tabelle aufgezeichnet. Es wurden Mittelwerte ($\bar{x}$), Streuung ($\pm s$), und Signifikanz (p) berechnet. (s.Tab. 3)

Tabelle 3:

Aktive rheumatische Karditis n=9

Protein	$\bar{x}$ mg%	$\pm s$	p
Praealbumin	24	9,1	0,025
Albumin	3137,7	541,0	0,005
α_1 -Glykoprotein	104,2	41,0	0,1
α_1 -Lipoprotein	86,9	23,5	0,05
Antitrypsin	471,4	206,4	0,0005
Coeruloplasmin	35,8	8,5	0,20
Haptoglobin	189,5	157,5	0,5
α_2 -Makroglobulin	401,6	168,8	0,0005
β -Lipoprotein	110,3	40,6	0,30
Transferrin	240,0	98,3	0,40
β_1 a/c-Globulin	70,5	27,4	0,10
Immunglobulin A	574,4	115,5	0,0005
Immunglobulin M	329,7	164,7	0,0005
Immunglobulin G	2004,4	603,9	0,0005

Mittelwerte, Streuung und Signifikanz
von 14 Serumproteinen bei histologisch
aktiver rheumatischer Karditis.

Bei Patienten mit histologisch gesicherter aktiver rheumatischer Kardiitis ergaben sich also demnach folgende Unterschiede im quantitativen Serumeiweißbild im Vergleich zu den Normalwerten der von uns untersuchten Gruppe von 100 gesunden Spendern:

Am deutlichsten vermehrt sind Immunglobulin A, gefolgt von Immunglobulin M, sowie die Proteine Alpha-2-Makroglobulin, Alpha-1-Antitrypsin und Immunglobulin G. Die Abbildung 3 zeigt diese Werte bezogen auf den als 100 gesetzten Mittelwert. Signifikant vermindert waren die Proteine Praealbumin, Albumin und Alpha-1-Lipoprotein. Signifikante Abweichungen der übrigen Proteine ergaben sich nicht.

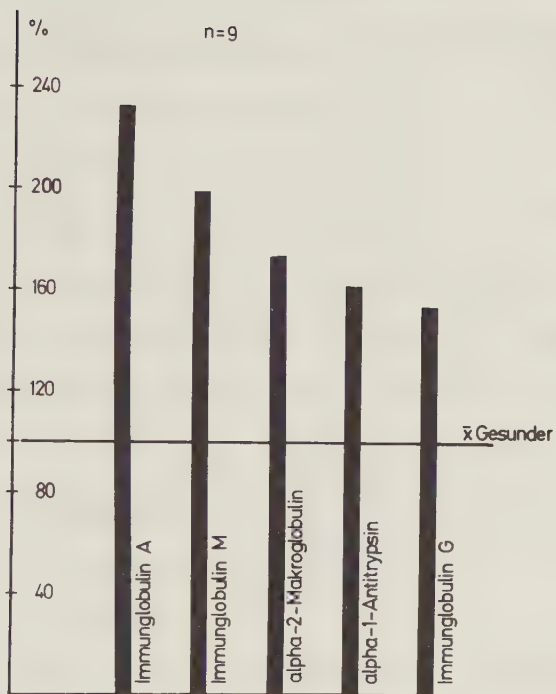


Abb: 5 Quantitative Serumeiweißbestimmung bei aktiver rheumatischer Karditis. Wiedergabe der 5 am stärksten vermehrten Proteine. Prozentabweichung von der = 100 gesetzten Norm Gesunder.

Signifikant vermehrt

<u>Normalwert Gesunder:</u> (n = 100)	<u>Wert von Patienten:</u> (n = 9)	
Immunglobulin A	247 mg%	574 mg%
Immunglobulin M	166 mg%	329,7 mg%
Alpha-2-Makro- globulin	231 mg%	401,6 mg%
Alpha-1-Antitrypsin	290 mg%	471,4 mg%
Immunglobulin G	1302 mg%	2004,4 mg%

Signifikant vermindert

<u>Normalwert Gesunder:</u> (n = 100)	<u>Wert von Patienten:</u> (n = 9)	
Præalbumin	31 mg%	24 mg%
Albumin	3850 mg%	3137,7 mg%
Alpha-1-Lipoprotein	107 mg%	86,9 mg%

b2) Befunde von Patienten mit rheumatischem Herzfehler.

Histologisch inaktiv bzw. histologisch nicht untersucht.

b2a) Klinische Befunde:

Es wurden 85 Patienten untersucht, bei denen anamnestisch ein rheumatischer Fehler bekannt und deren Vitium durch Herzkathederisierung gesichert war. Auch bei diesen Patienten war eine Aktivitätsdiagnostik durchgeführt worden.

Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit:

Über dem von VORLAENDER angegebenen Grenzwert von 10 mm war die BSG bei 16 von 85 Patienten erhöht.

Elektrophorese:

Die verdächtigen Werte nach VORLAENDER sind für die Alpha-2-Globulinfraction 0,6 g%, für die Gamma-Globulinfraction 1,6 g%.

10 Patienten zeigten in der Elektrophorese eine isolierte Erhöhung der Alpha-2-Globuline, 4 Patienten eine Vermehrung beider Fraktionen über den verdächtigen Wert.

Antistreptolysintiter:

Der Antistreptolysintiter war bei 10 Patienten über den unverdächtigen Wert von 250 ASE erhöht.

Einmal wurde ein Wert von 300 ASE, zweimal ein Wert von 400 ASE, viermal ein Wert von 600 ASE und einmal ein Wert von 900 ASE gefunden.

Leukozyten:

Bei zwei Patienten bestand eine ausgeprägte Leukozytose (über 20 000), bei 6 Patienten wurden Leukozytenzahlen über 10 000 gefunden.

Fasst man die klinischen und labortechnischen Untersuchungsergebnisse bei 85 Patienten mit erworbenem rheumatischen Herzfehler zusammen,

so ergibt sich, daß bei 10 von ihnen eine Aktivität der rheumatischen Kardiitis zu vermuten ist.

b2 b) Quantitatives Plasmaprotein:

Das quantitative Serumeiweißbild der histologisch als nicht aktiv bezeichneten Fälle und von den Patienten, bei denen eine histologische Diagnose nicht möglich war, ergab signifikante Vermehrungen in der Gruppe der Alpha-2-Globulinfraktionen und bei der Gruppe der Immunglobuline. Bei der Alpha-Globulinfraktion war Alpha-1-Glykoprotein ($X = 461,1 \text{ mg\%} = 160 \%$ und Alpha-2-Makroglobulin $X = 369,3 \text{ mg\%} = 153\%$) vermehrt. Darüberhinaus wurde eine statistisch ebenfalls signifikante Vermehrung von Coeruloplasmin ($X = 63,5 \text{ mg\%} = 153\%$) gefunden. Hinsichtlich der Immunglobulingruppe ergab sich eine Vermehrung sämtlicher Fraktionen, die für Immunglobulin A und Immunglobulin M statistisch signifikant ist.

IgA: $X = 317,9 \text{ mg\%} = 128 \%$

IgM: $X = 248,8 \text{ mg\%} = 149 \%$

IgG: $X = 1401,1 \text{ mg\%} = 107 \%$

Bei den anderen Proteinen ergaben sich keine signifikanten Abweichungen.

Signifikant vermehrt

Protein	Normalwert (n = 100)	Patientenwert (n = 85)	% erhöht
Alpha-1-Glykoprotein	92 mg%	171 mg%	153%
Alpha-1-Antitrypsin	230 mg%	464,1 mg%	160%
Alpha-2-Makroglobulin	231 mg%	369,3 mg%	159%
Coeruloplasmin	42 mg%	63,5 mg%	153 %
IgA	247 mg%	317,9 mg%	128%
IgM	166 mg%	248,8 mg%	149%

b3) Befunde bei Patienten mit einer Myokarditis nicht rheumatischer Ursache.

Es wurde außerdem ein Patientenkollektiv (n = 15) untersucht, bei dem entzündliche Herzerkrankungen nicht rheumatischer Ursache vorlag. Die Karditis war in 10 Fällen von klinischer Seite als Virusmyokarditis klassifiziert worden, in 5 Fällen war die Ätiologie unklar. Bei keinem dieser Patienten wurden während der Erkrankung Zeichen einer Herzinsuffizienz beobachtet. Auch in dieser Gruppe konnten Vermehrungen verschiedener Proteine bestimmt werden. In der Alpha-2-Globulinfraktion wurden als vermehrt gefunden das Coeruloplasmin

($X = 72,2 \text{ mg\%} = 175\%$), das Antitrypsin ($X = 510,3 \text{ mg\%} = 175\%$) und das Alpha-2-Makroglobulin ($X = 375,0 \text{ mg\%} = 162\%$). Ebenfalls signifikant erhöht waren Alpha-1-Glykoprotein ($X = 213,9 \text{ mg\%} = 234\%$), Haptoglobin ($X = 408,5 \text{ mg\%} = 206\%$) und das Beta-Lipoprotein ($X = 196 \text{ mg\%} = 186\%$). Bei der Gruppe der Immunglobuline war nur das IgM erhöht ($X = 210 \text{ mg\%} = 135\%$).

Signifikant vermehrt:

Protein	Normalwert (N = 100)	Patientenwert (N = 15)	% erhöht.
Alpha-1-Glykoprotein	92 mg%	213,9 mg%	234%
Alpha-1-Antitrypsin	290 mg%	510,3 mg%	175%
Alpha-2-Makroglobulin	231 mg%	375,0 mg%	162%
Coeruloplasmin	42 mg%	72,2 mg%	175%
Haptoglobin	199 mg%	408,5 mg%	206%
Beta-Lipoprotein	104 mg%	194 mg%	186%
IgM	166 mg%	210 mg%	135%

b4) Befunde bei Patienten mit Atriumseptumdefekt:

b4a) Histologische Befunde:

Drei der histologischen Herzbefunde waren unauffällig, drei jedoch zeigten entzündliche Veränderungen und zwar an mehreren Stellen, Infiltrationen des des Interstitiums mit Lymphozyten, eine subepikardiale Bindegewebs-Proliferation mit aktiven lymphozytären Infiltraten mit Epithelsprossen, aber keine Aschoff-Geipelschen Granulome. In allen drei Fällen wurde eine floride Entzündung diagnostiziert. Alle diese Patienten zeigten bei der präoperativen Diagnostik keine Anzeichen für ein florides Geschehen. Mißgebildete Herzen mit Septumdefekt sind für den Sekundärerwerb einer Endokarditis prädisponiert.

Befund am quantitativen Serumeiweiß:

Die Serumproteine der Patienten, bei denen der histologische Befund keinen Anhalt für ein entzündliches Geschehen ergeben hatte, waren erwartungsgemäß alle im Normenbereich. Bei den drei Patienten, bei denen eine stark entzündliche Infiltration des Herzohres festgestellt worden war, zeigten sich quantitative Veränderungen des Serumproteingehaltes. Das Antitrypsin betrug im Mittelwert von drei Patienten $560 \text{ mg\%} = 193\%$, das Alpha-2-Makroglobulin $486 \text{ mg\%} = 210\%$.

Diese Proteine waren auch bei der rheumatisch bedingten Karditis bei dem Patientenkollektiv chronisch-rheumatischer Herzkranker und bei der Gruppe von Patienten, die an einer Virusmyokarditis erkrankt waren, erhöht.

Protein	Normalwert: (n = 100)	Patientenwert: (n = 3)	% erhöht
Alpha-1-Antitrypsin	230 mg%	560 mg%	193%
Alpha-2-Makroglobulin	231 mg%	486 mg%	210%

D. Besprechung der Ergebnisse:

Die Diagnostik der rheumatischen Karditis ist problemreich.

Neben der oft spärlichen klinischen Symptomatologie stehen nur uncharakteristische und demzufolge vieldeutige labortechnische Untersuchungsmethoden zur Verfügung. So wird zum Beleg eines entzündlichen Prozesses die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit herangezogen, die nach VORLAENDER (1962) im akuten Stadium einer rheumatischen Endomyokarditis über 70 mm n.W.i.d.1.Std. beträgt, aber auch bei Kranken mit chronisch rezidivierender rheumatischer Endokarditis auf über 10 mm n.W.i.d.1.Std. beschleunigt ist. Das

ebenfalls uncharakteristische Elektropherogramm zeigt bei der akuten rheumatischen Endomyokarditis in der Regel eine Alpha-2-Globulinvermehrung über 0,6 g%, desgleichen eine Gamma-Globulinvermehrung auf über 1,6 g% (VORLAENDER 1960/1961). Parallel gehend mit einer erhöhten Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit gelingt in der Regel auch der Nachweis des C-reaktiven Proteins als empfindlicher, wenn auch unspezifischer Indikator für entzündliche Prozesse.

Als einziger spezifischer Hinweis auf eine mögliche Aktivität einer rheumatischen Endomyokarditis wird der Anti-Streptolysintiter herangezogen, dessen Erhöhung auf Werte über 250 IE/ ml als suspekt auf eine Aktivität der rheumatischen Grundkrankheit gilt (VORLAENDER 1960/1961).

Die diagnostische Problematik der rheumatischen Endomyokarditis erstreckt sich jedoch nicht nur auf die akuten Formen, sondern viel mehr noch auf die chronischen. Die Krankheit selbst ist durch Rezidive gekennzeichnet, die z.T. mit klinisch faßbaren Streptokokkeninfekten parallel gehen, z.T. aber auch klinisch stumm verlaufen. Gerade die Beurteilung der Aktivität einer chronischen rheumatischen Endomyokarditis ist jedoch aus zweierlei Gründen von besonderer

Bedeutung:

einmal aus Gründen der Metaphylaxe, d.h. also zur Beantwortung der Frage, ob bei einem Patienten mit einer chronischen rheumatischen Endomyokarditis eine jahrelange Penicillinbehandlung vorgenommen werden soll oder muß.

Zum anderen hat bei der Ausweitung kardiochirurgischer Behandlungsmöglichkeiten rheumatisch veränderter Klappen die Aktivitätsdiagnostik des entzündlichen Prozesses am Endomyokard vor der operativen Revision ganz besondere Bedeutung. Neben dem erhöhten Risiko eines operativen Eingriffs bei vorher nicht erkannter Aktivität der Endomyokarditis besteht die Gefahr eines postoperativen Wiederauflebens des entzündlichen Prozesses, gegebenenfalls mit neuen Veränderungen an den Klappen, z.B. im Sinne einer Restenosierung.

Wie schwierig die präoperative klinische Diagnostik ist, belegen pathologisch-anatomische Befunde. Nur etwa die Hälfte der pathologisch-anatomisch als floride bezeichneten entzündlichen Kardiiden werden vom Kliniker präoperativ erkannt (BÖMISCH und KLEIN 1953).

Die histologische Untersuchung des interoperativ gewonnenen Vorhofmyokards zeigt in 30-50% floride rheumatische Gewebsveränderungen trotz präoperativ fehlender klinischer Zeichen hinsichtlich einer Aktivität. Diese Tatsache hat dazu geführt, daß von klinischer Seite

die Histologie des Vorhofohrs als Kriterium der Aktivität abgelehnt wurde (HARTLEB u.a.)! Es wurde damit argumentiert, daß im postoperativen Verlauf bei den Fällen mit und ohne entzündliche Veränderungen im Vorhofmyokard Unterschiede nicht belegbar sind. Die von DIENEROWITZ 1956, WAGNER 1960 und neuerlich auch von GEILER 1967 vorgelegten Befunde lassen jedoch gar keinen Zweifel daran zu, daß bestimmte histologische Veränderungen des Vorhofmyokards als Merkmal eines aktiven Rheumatismus vom Herzmuskel selbst aufzufassen sind.

Bei den hier vorgelegten eigenen Untersuchungen wurde deshalb auch zum Beleg der Annahme einer aktiven rheumatischen Karditis die Histologie des Vorhofohrs zugrundegelegt. Nur wenn histologisch einwandfrei frische entzündliche Veränderungen im Myokard nachweisbar waren, wurde eine aktive rheumatische Karditis angenommen.

Die Tatsache, daß dem Kliniker nur wenige Möglichkeiten zur Aktivitätsdiagnostik zur Verfügung stehen, gaben Anlaß, nach neuen diagnostischen Möglichkeiten zu suchen. Nachdem immunologische Methoden es ermöglichten, differenzierte Veränderungen des quantitativen Serumeiweißbildes bei verschiedenen Erkrankungen zu bestimmen, wurde in dieser Arbeit zunächst versucht, Änderungen des quantitativen Serumeiweißbildes bei histologisch gesicherter rheumatischer Endomyokarditis aufzuzeigen.

Charakteristische Veränderungen der Plasmaproteine wurden bereits bei entzündlichen Erkrankungen anderer Genese beschrieben (GLEICHMANN und DEICHER 1967/1968), insbesondere bei Erkrankungen der Leber wurde eine Reihe von Veränderungen gesehen, die inzwischen auch diagnostisch nutzbar gemacht werden (MÜLLER und MÜLLER von VOIGT 1967).

Veränderungen im Plasmaproteinspektrum bei Erkrankungen des Herzens wurden bereits 1963 von WUHRMANN und MÄRKI bei der rheumatischen Karditis beschrieben. Hier fanden sie eine typische "kardiogene" entzündliche Dysproteinämie, die gekennzeichnet ist durch Vermehrung der Alpha-2-Globulinfraktion und eine kurze initiale, später progrediente Vermehrung der Gamma-Globuline.

Quantitative Plasmaproteinbestimmungen liegen beim Herzinfarkt, beim Myokardinfarktspätsyndrom sowie beim Postkardiotomiesyndrom vor (BACHMANN und RAPP 1967/1968).

Es lag daher nahe, die quantitative Bestimmung von Plasmaproteinen bei Kranken mit entzündlichen Herzerkrankungen vorzunehmen, um somit gegebenenfalls zusätzliche differentialdiagnostische Parameter zu gewinnen.

Wie zu erwarten, war bei 39 Kranken mit einem erworbenen rheumatischen Herzklappenfehler nicht in allen Fällen vom Kliniker eine

Aktivität des rheumatischen Grundleidens erkannt worden. So wurde bei 39 Patienten 9mal im Bereich des Vorhofmyokards einwandfrei eine rheumatische Aktivität diagnostiziert. Bei 3 dieser 9 Patienten war klinischerseits bereits eine Aktivität vermutet worden und zwar anhand der üblichen labortechnischen Untersuchungen Blutkörperchen-senkungsgeschwindigkeit, Blutbild, Sereumelektrophorese und Anti-Streptolysintiter.

Bei diesen 9 Patienten mit histologisch gesicherter aktiver rheumatischer Endomyokarditis wurde eine Reihe von Proteinen statistisch signifikant verändert gefunden.

Unter den kohlehydratreichen Proteinen ist die Fraktion Alpha-2-Makroglobulin signifikant erhöht. Alpha-2-Makroglobulin gehört zur Alpha-2-Globulinfraktion generell, zusammen mit den Proteinen Coeruloplasmin und Haptoglobin, bei denen jedoch keine signifikante Veränderung gefunden werden konnte. Die bereits von VORLAENDER beschriebene Zunahme der Alpha-2-Globuline bei rheumatisch aktiver Karditis geht somit auf den Anteil der Alpha-2-Makroglobuline zurück. Allerdings läßt sich nicht mit letzter Sicherheit, insbesondere unter Berücksichtigung der niedrigen Fallzahl, eine klare Aussage treffen, da keine Differenzierung nach den 3 genetischen Typen erfolgte.

Aus der Gruppe der Alpha-1-Globuline zeigt das Alpha-1-Antitrypsin ebenfalls eine signifikante Zunahme. Die Proteinfraktion ist generell bei entzündlichen Prozessen erhöht und zwar in Parallele zu Alpha-1-Glykoprotein und Haptoglobin (JACOBSEN et al.). Demzufolge kann die hier gefundene Vermehrung dieser Proteinfraktion nicht typisch für eine rheumatische Karditis sein, wenn auch ein Hinweis auf eine entzündliche Erkrankung generell. Deshalb erscheint es sinnvoll, eine regelmäßige quantitative Bestimmung dieses Proteins vorzunehmen, wenn die Frage nach der Aktivität des rheumatischen Grundleidens gestellt ist.

Bereits VORLAENDER hatte bei chronischer rheumatischer Endomyokarditis eine Zunahme der Gamma-Globulinfraktion generell gefunden. Das Elektropherogramm vermag jedoch zwischen der Vermehrung der einzelnen Immunglobulinklassen nicht zu differenzieren. Die vorgelegten Untersuchungen ergaben, daß die 3 Immunglobulinfraktionen IgA und IgM grundsätzlich bei einer Aktivität des Prozesses zunehmen. Am stärksten vermehrt ist Immunglobulin A. Der Mittelwert bei 9 Patienten mit florider Karditis liegt bei 233% oberhalb der Norm und ist somit stark ausgeprägt. Diese Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß die Zunahme von Immunglobulin A ein Kriterium für die Aktivität einer rheumatischen Herzkrankheit sein kann.

Immunglobulin M war bei unseren 9 Patienten um 198,2% erhöht.

Von Immunglobulin M ist bekannt, daß es den Rheumafaktor enthält.

Auch Immunglobulin G ließ sich statistisch signifikant vermehrt bei diesen 9 Kranken nachweisen.

Somit ist die Konstellation der Immunglobuline bei florider rheumatischer Karditis derjenigen vergleichbar, die von anderen Autoren bei der Lebercirrhose gefunden wurde (T OMASI u.a.).

Auf der Seite verminderter Proteine wurde bei unseren 9 Kranken eine Abnahme von Präalbumin und Albumin gefunden, die signifikant ist. Albumin wird bei akuten Infektionen und bei chronischen Erkrankungen generell vermindert gefunden (Lit. bei RAPP). VORLAENDER (1961/1962) beschreibt eine regelmäßige, quantitativ jedoch recht unterschiedliche Abnahme des Albumins bei allen Formen des chronisch entzündlichen Rheumatismus.

Somit wurde eine Reihe von Veränderungen im quantitativen Plasmaproteinspektrum bei Patienten gefunden, die mit Sicherheit an einer chronischen floriden rheumatischen Karditis leiden. Hervorzuheben ist jedoch, daß keine dieser nachgewiesenen Serumeiweißveränderungen irgendwelche Spezifität für die rheumatische Karditis besitzt.

Demnoch lassen sich durch die Bestimmung der Immunglobuline A,G und M sowie der Plasmaproteine Alpha-2-Makroglobulin und Alpha-1-Antitrypsin zusätzliche Faktoren gewinnen, die im Verein mit den bislang üblichen Kriterien nach den bisherigen Untersuchungen zur Gesamtbeurteilung der Aktivität und zur Differentialdiagnostik beizutragen vermögen.

Eine kritische Wertung der erhaltenen Ergebnisse ist besonders dann angezeigt, wenn Zeichen pulmonaler Hypertonie, myokardialer Insuffizienz oder eine Zweiterkrankung, beispielsweise einer Leberzirrhose, vorliegen.

Bei der großen Gruppe derjenigen Kranken mit erworbenem rheumatischen Herzklappenfehler, die keiner operativen Revision zugeführt wurden, wurden ähnliche Befunde im quantitativen Serumeiweißspektrum erhoben wie bei der eben geschilderten Gruppe.

Von den untersuchten 85 Patienten waren bei 10 bereits mit den bislang üblichen labordiagnostischen Methoden Anhaltspunkte dafür gewonnen worden, daß eine Aktivität der rheumatischen Grundkrankheit bestand.

Die Zusammenfassung der Ergebnisse der Bestimmung des quantitativen

Serumeiweißbildes bei diesen 85 Patienten ergab wiederum eine signifikante Vermehrung von Alpha-2-Makroglobulin und Alpha-1-Antitrypsin, die jedoch nicht so deutlich ausgeprägt war wie bei den histologisch gesicherten floriden Karditiden. Über die Befunde in Gruppe 1 hinausgehend war bei den nicht operierten Patienten zusätzlich eine Vermehrung von Alpha-1-Glykoprotein zu verzeichnen. Alpha-1-Glykoprotein gehört ebenfalls zu den Alpha-1-Globulinen. Literaturberichten zufolge (AUGNER 1964, CLEVE und BEHRENDT 1966, MÜLLER und MÜLLER von VOIGT 1968) muß eine Zunahme dieses Proteins als Hinweis auf einen entzündlichen Prozess gewertet werden. Da sich in dieser großen Gruppe von 85 Patienten auch solche in dekompenziertem Zustand befanden, ist es möglich, daß die Zunahme der Alpha-1-Glykoproteinfraktion eher hier ihre Ursache hat.

Auch Coeruloplasmin wurde vermehrt gefunden, die Deutung dieses Befundes ist schwierig. Aus der Literatur ist bekannt, daß bei chronischen Infekten, bei nekrotischen Gewebsläsionen und bei der rheumatischen Arthritis eine Coeruloplasminvermehrung gegeben ist.

Die Konstellation im Bereich der Immunglobulingruppe sind den Befunden vergleichbar, die bei gesicherter florider Karditis erhoben wurden, allerdings sind auch hier die Veränderungen nicht so ausge-

prägt. Insbesondere ist die für die gesicherte Aktivität auffällige Zunahme von Immunglobulin A nicht so ausgeprägt.

Vergleicht man nun die Gruppe derjenigen Kranken, die histologisch untersucht wurden mit den nicht untersuchten, so ergibt sich insbesondere der Befund einer erheblich stärker ausgeprägten Zunahme der Immunglobuline in der Gruppe 1. Ähnlich verhält es sich mit den Fraktionen Alpha-2-Makroglobulin und Alpha-1-Antitrypsin. Bei der histologisch nicht untersuchten Gruppe ergab sich darüberhinaus keine signifikante Verminderung der Proteine Präalbumin und Albumin. Es muß zunächst offen bleiben, ob die in der Gruppe 2 gefundene Vermehrung von Alpha-2-Glykoprotein und Coeruloplasmin darauf zurückgeht, daß in diesem Kollektiv eine Reihe von Patienten kardial schwer dekomponiert war.

Das dritte Untersuchte Kollektiv mit akut entzündlichen Herzerkrankungen verschiedener Genese ergab eine durchaus vergleichbare Verschiebung im quantitativen Plasmaproteinspektrum, ein Beleg mehr für die Aussage, daß die gefundenen Veränderungen keinesfalls typisch für die rheumatische Karditis sind. Zum Teil waren in der Gruppe 3 die Veränderungen weit stärker ausgeprägt, was zweifellos darauf

zurückgeht, daß es sich hier immer um akute Krankheitsbilder gehandelt hat.

Im einzelnen wurden Alpha-1-Glykoprotein, Alpha-1-Antitrypsin, Alpha-2-Makroglobulin sowie Haptoglobin und Coeruloplasmin erhöht gefunden. Darüberhinaus wurde auch noch ein Anstieg von Beta-Lipoprotein registriert. Als Ursache für die Vermehrung von Immunglobulin M ließe sich eine Virusinfektion diskutieren. In 10 Fällen hat es sich um eine Virusmyokarditis gehandelt. Die übrigen Immunglobuline zeigten jedoch keine signifikante Veränderung, sodaß insbesondere unter diesem Aspekt die Veränderung in der Immunglobulingruppe am ehesten brauchbar ist in der Diagnostik der rheumatischen Karditis, nicht aber der unspezifischen Herzmuskelentzündung.

Unerwartet war der histologische Befund am Vorhofmyokard von insgesamt 6 Patienten mit angeborenen Herzfehlern. Parallelgehend mit dem histologischen Bild einer Myokarditis wurde in diesen Fällen ebenfalls eine Vermehrung der Plasmaproteine Alpha-1-Antitrypsin und Alpha-2-Makroglobulin gefunden, hingegen waren signifikante Verschiebungen bei den Immunglobulinen nicht nachweisbar.

Zusammenfassung:

In dieser Arbeit wurde überprüft, ob die immunologische Bestimmung des quantitativen Serumeiweißbildes geeignet ist, einen diagnostischen Beitrag zur Aktivitätsdiagnostik erworbener Herzfehler zu leisten.

Neben klinischen Parametern und labordiagnostischen Befunden stützte sich die Annahme einer aktiven chronischen rheumatischen Karditis auf histologische Untersuchungen des Vorhofmyokards.

Bei histologisch gesicherter Aktivität einer chronisch rheumatischen Endomyokarditis wurde eine signifikante Vermehrung von Immunglobulin A und darüberhinaus auch eine solche von Immunglobulin M und G, sowie der Plasmaproteine Alpha-2-Makroglobulin und Alpha-1-Antitrypsin gefunden.

Wenn auch diese Befunde keinerlei Spezifität für die rheumatische Karditis besitzen, so sind sie nach den bisherigen Untersuchungen geeignet, zur Beurteilung der rheumatischen Aktivität eines erworbenen Herzfehlers beizutragen.

Die Veränderungen im quantitativen Plasmaproteinspektrum bei Patienten mit histologisch gesicherter aktiver chronischer Endomyokarditis wurden verglichen mit dem bei Patienten mit erworbenem

Herzfehler ohne Aktivitätszeichen. Darüberhinaus wurden Vergleiche mit Befunden bei Virusmyokarditiden angestellt.

Die Diskussion der gewonnenen Ergebnisse führte zu dem Schluß, daß die Bestimmung der Proteine Alpha-1-Glykoprotein, Alpha-1-Antitrypsin sowie der Immunglobuline geeignet ist, einen Beitrag in der oft schwierigen Aktivitätsdiagnostik chronisch rheumatischer Herzfehler zu leisten.

G. Literaturverzeichnis:

- ALY, F.W. und BRAUN, H.J. Klin.Wchschr. 46 386 (1968)
- AUGENER, W. Prac 12 th Coll.Protides
Biol Fluiss
Brügge 1964 S.363
- BACHMANN, G.W. GALT
und RAPP, W. Wiederbelebung und Organ-
ersatz 4 119 (1967)
- BACHMANN, G.W.
und RAPP, W. Verh.dt.Ges.inn.Med. 73
S. 756 (1967)
- BACHMANN, G.W.
und RAPP Verh.dt.Ges.inn.Med. 74
S. 545 (1968)
- BACHMANN, G.W.
und RAPP Dtsch.Med.Wchschr. (1969).
- BECKE, W., RAPP, W.
SCHWICK, H.G. und
STÖRIKO, K. z.klin.Chem. 6 S.113 (1968)
- BÖHMIG, R. und
KLEIN, P. Pathologie und Bakteriolo-
gie der Endokarditis
Bln.1953
- BROCKMANN, H., BRILL, J.
und FRENDELL, J. Klin.Wchschr. 16 S.502
(1937)
- CAVELTI, P.A. Prac.Soc.Exptl.Biol.Med.
60 S.379 (1949)
- CAVELTI, P-A. Arch.Pathol. 44 1 (1947)
- CLEVE, H.
und HARTMANN, F. Klin.Wchschr. 35 S.334 (1957)

Thomas, A.
und KRAMER, N. C.

Clin. Res. 10 S. 221
(1962)

TOMASI, T. P.
und TISDALE, W. A.

Nature (London) 201 834
(1964)

VORLAENDER, K. O.

Verh. dt. Ges. Inn. Med. 65 S. 69
(1959)

VORLAENDER, K. O.
OBERHOFFER, G. und MOEHRS, H.

Med. Welt 45 S. 2374
(1960)

VORLAENDER, K. O.

in: Miescher und K. O. Vorlaender
der "Immunpathologie in Klinik
und Forschung"
Gg. Thieme-Verlag Stuttgart
(1961)

VORLAENDER, K. O.

Ztschr. Rheumaforschung
20 115 (1961).

VORLAENDER, K. O., LEY, M.
und SCHAEDE, A.

Dt. med. Wchschr. 81 S. 628
(1962)

WAGNER, B. M., WUHRMANN, F.
und MÄRKI, H.

Am. N. Y. Acad. Sci. 86 S. 992
(1960)
Dysproteinanaemien und Para-
meteranaemien
Benno Schwabe & Co. Basel-
Stuttgart (1963).

WERNER, M.
und ODERTHAL, D.

J. Lab. clin. Med. 70 S. 302
(1967)

ZIEGAN, J.

Zbl. Allg. Path. Med. 105 S. 109
(1963/1964)

ZOLLINGER, H. U.

Pathologische Anatomie I
Gg. Thieme-Verlag, Stuttgart
(1968)

L e b e n s l a u f.

Ich wurde am 13.6.1946 als zweites von drei Kindern der Eheleute Dr. med. Berthold Martin und seiner Frau Hildegard, geb. Haibach, in Arnsburg/Kreis Gießen, geboren. Von 1952 - 1956 besuchte ich die Pestalozzi-Schule in Gießen, von 1956 - 1965 das altsprachliche Landgraf-Ludwig-Gymnasium in Gießen, an dem ich am 15.2.1965 das Abitur ablegte. Ab SS 1965 studierte ich an der Justus Liebig - Universität Gießen an der Medizinischen Fakultät. Die naturwissenschaftliche Vorprüfung bestand ich im SS 1966, die ärztliche Vorprüfung im WS 1968, das Staatsexamen im Sommer SS 1971

Die vorliegende Arbeit verdankt ihre Entstehung einer Anregung von Herrn Professor Dr. med. G.W. Bachmann.

